

V

Anti-inflammatory Reliever in Asthma Management

김수정

경북대학교 의과대학 경북대학교병원 알레르기내과

Asthma is a chronic airway inflammatory disease, characterized by variable respiratory symptoms and airflow limitation. Patients with asthma can experience episodic flare-ups and all patients with asthma are at risk of exacerbations, even if they have few symptoms. Medications used in asthma treatment are categorized as reliever medications act to rapidly reduce airflow obstruction, and controller medications regulate airway inflammation. Short-acting beta2-agonists (SABAs) are highly effective reliever of asthma symptoms but, SABA-only treatment increases the risk of severe exacerbations and asthma-related death. The updated Global Initiative for Asthma (GINA) no longer recommends treatment with SABA alone but highlights the use of anti-inflammatory reliever with combination inhaled corticosteroid (ICS)-formoterol in adults and adolescents to control their underlying inflammation and also for symptom relief. ICS-formoterol as an anti-inflammatory reliever reduces severe exacerbations across all severities of asthma. In adults and adolescents with mild asthma, treatment with as-needed low dose ICS-formoterol reduced the risk of severe exacerbations by about two-third compared with SABA-only treatment, and is non-inferior to daily low dose ICS. For adults and adolescents with moderate to severe asthma, the ICS-formoterol maintenance and reliever regimen significantly reduced exacerbations and provided similar levels of asthma control at relatively low doses of ICS, compared with a fixed dose of ICS-LABA as maintenance treatment or a higher dose of ICS, both with as-needed SABA. In conclusion, ICS-formoterol as an anti-inflammatory reliever enables fast improvement of breakthrough symptoms, and reducing inflammation which is central to control symptoms and reduce future risks such as exacerbations.

Key Words: Asthma; Drug therapy, Combination; Administration, Inhalation; Bronchodilator agents; Glucocorticoids

Corresponding author: Sujeong Kim, M.D.

Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Kyungpook National University Hospital, 130, Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea

Tel: +82-53-200-6570, Fax: +82-53-426-2046, E-mail: sjk@knu.ac.kr

1. 서론

천식은 기도의 만성 염증에 의해 가역적인 호기 기류 제한과 기도과민성을 나타내는 질환으로 호흡곤란, 천명, 가슴 답답함, 기침과 같은 증상이 환경, 알레르겐 노출 및 호흡기 바이러스 감염 등의 악화인자에 의해 다양한 정도로 변화하는 것을 특징으로 한다. 천식의 치료 목표는 천식관련 증상을 잘 조절하여 일상적인 활동

에 제약이 없도록 하고, 천식에 의한 악화나 사망, 비가역적인 기류제한 및 약제의 부작용과 같은 위험 발생을 최소화하는 것이다. 이를 위한 약물 치료제는 크게 기도 염증 조절을 위해 규칙적으로 사용하는 질병조절제와 천식 증상의 악화가 발생하거나 예상될 때 즉각적인 증상 경감을 위해 사용하는 증상완화제로 구분된다.

속효성 흡입 베타2 항진제(short acting beta2 agonist, SABA)는 대표적인 증상완화제로 지난 수십 년간 천식의 모든 치료 단계에서 필요에 따른 사용이 권장되고 실제 사용되어왔다. 그러나 2019년 Global Initiative For Asthma (GINA) report에서 성인 및 청소년기 천식에서 SABA의 단독치료를 더 이상 권장하지 않는다고 밝혔다¹. 대신 저용량 흡입스테로이드제(inhaled corticosteroids, ICS) 및 formoterol의 복합치료제를 필요 시 사용하는 것을 “preferred reliever”로 권장하였는데, 이는 SABA가 천식 증상완화제의 대명사로 각인되어 왔던 기존의 틀을 깨는 매우 큰 변화로 볼 수 있다. 그렇다면 천식 치료에 있어 이토록 중대한 변화를 가져오게 된 배경과 근거가 무엇인지 하나씩 살펴보고자 한다.

2. 본론

1) SABA 기반 증상완화요법의 위험

SABA의 주 작용은 베타2 수용체를 자극하여 adenylyl cyclase에 의해 ATP가 cAMP로 전환되면서 세포 내 칼슘의 유출을 감소시켜 기도평활근을 이완시키는 것으로 빠른 작용시간에 의해 급성 호흡곤란 등을 효과적으로 완화시키고, 운동과 같은 자극으로부터 단기간에 예방 효과를 나타내어 천식의 증상완화제로 널리 사용되어 왔다².

계절 또는 악화인자에 따라 증상이 악화되고 에피소드 사이에는 특별한 증상이 없는 천식의 특성과 함께 증상의 즉각적인 호전을 추구하는 환자들의 자연스러운 행위에 부합한 치료라는 측면에서 과도한 SABA 사용에 대한 우려가 지속적으로 있어 왔다. 특히 규칙적인 질병조절제 사용없이 SABA 사용에만 의존적인 경우 증상 발생의 원인이 되는 기도 염증은 해소되지 않은 상태에서 단기간의 증상완화만 가져오므로 부적절한 치료라고 할 수 있다.

질병조절제인 ICS를 사용하지 않고, SABA를 남용하는 환자들의 나쁜 예후는 과거부터 최근까지의 연구들에서 일관되게 보여진다^{3,4}. 1970~80년대에 뉴질랜드에서 천식으로 인한 사망률이 급격하게 증가하였는데 이것이 fenoterol 흡입제의 과다사용과 연관되었음이 밝혀졌다⁵. 최근 스웨덴에서 발표된 연구에서도 1년간 2통 이상의 SABA를 처방받은 36만 여명의 천식환자를 이후 최대 약 7년간 추적한 결과 전체 대상자의 대략 30%에서 1년에 3통 이상의 SABA 과다 사용을 보였고, 연간 SABA의 사용 개수가 증가할수록 천식악화의 발생과 천식으로 인한 사망률이 증가하였다⁶. 항염증 작용이 없는 SABA는 천식의 주요병인인 기도염증을 조절할 수 없으므로 결국 천식악화와 사망률 증가를 가져올 수 있지만, 잦은 SABA의 사용은 그 자체로 기도과민성을 증가시키고 객담 호산구의 증가를 보여 천식의 기도염증을 더욱 유발시켜 천식악화의 발생에 기여하는 것으로 보고된 바 있다^{7,8}. 이러한 근거들을 바탕으로 ICS를 포함한 질병조절제의 규칙적인 사용과 함께 SABA는 필요 시에만 사용하도록 하고, 증상의 잦은 악화로 SABA의 사용횟수가 증가하는 경우 질병조절제의 유지치료단계를 상향 조절하도록 권장되어 왔다.

2) 천식의 치료에서 ICS 기반의 질병조절제 외에 증상완화제가 반드시 필요한가?

ICS 기반의 질병조절제는 천식의 주요 병인인 만성 기도염증을 조절할 수 있는 가장 중요한 천식치료제로 여겨지고 있다. 그러나 ICS의 유지치료만으로 천식을 완벽히 조절할 수 있을까? 기본적으로 모든 천식환자들은 천식악화의 위험을 지니고 있다. 영국의 영아부터 노인에 이르는 천식환자들의 인구기반 코호트 연구에서 각 치료단계에 따라 구분한 환자들의 천식악화의 발생률을 살펴보았을 때, 천식의 중증도가 증가할수록 천식악화의 위험이 증가하였으나 전체의 약 60%에 해당되는 경증의 천식환자들에서도 역시 천식악화가 발생함을 확인할

수 있었다⁹. 또 다른 연구에서 경증의 천식환자에서 ICS의 규칙적 사용은 전신 스테로이드제 사용을 요하는 중증 천식악화의 빈도를 낮추었지만 이를 통해 천식악화를 완전히 예방할 수 없음을 확인하였다¹⁰. 천식의 조절도에 따른 분석에서도 천식이 잘 조절되는 환자들이 부분 조절 혹은 조절되지 않는 환자들에 비해 연간 천식악화의 발생률이 낮지만 여전히 천식악화의 발생 위험이 남아 있었다¹¹.

천식악화가 발생하면 환자들은 급작스러운 증상의 악화를 해소하기 위해 자연스럽게 증상완화제를 빈번하게 사용하게 된다. 천식악화 기간에 환자들의 약제사용패턴을 조사한 연구에 따르면 ICS와 formoterol을 규칙적으로 유지하면서 SABA를 증상완화제로 사용한 환자들은 천식의 급성악화로 병원을 방문하기 약 2주 이내에 SABA의 사용 빈도가 급격하게 증가하는 반면 ICS가 포함된 질병조절제의 사용 횟수는 변화가 없거나 약 1/3의 환자에서는 전혀 사용하지 않고 SABA만 반복적으로 사용하는 양상을 보였다¹². 천식악화로 인한 증상이 발현하기 약 열흘 전부터 호기산화질소 측정치와 같은 기도 염증을 나타내는 지표의 증가가 관찰되었으며, 이는 결국 천식악화 발생 전 기도 염증의 악화가 수반됨을 알 수 있다¹³.

따라서 조절되고 있는 천식이나 경증의 천식을 포함한 모든 천식환자에서는 천식악화 발생 위험이 존재하고, 이때 질병조절제를 유지하더라도 발생할 수 있는 기도염증의 악화를 적절히 조절하는 것이 심한 천식악화를 예방하는 데 중요하다고 할 수 있다. 이때 SABA를 이용한 증상완화요법은 항염증 작용을 기대하기 어렵고, 오히려 악화발생 전의 과도한 사용은 기도염증을 더욱 악화시킬 위험이 있으므로 새로운 개념의 증상완화 치료의 필요성이 대두되었다.

3) 천식치료의 새 국면: 항염증 증상완화요법

ICS와 formoterol을 이용한 항염증 증상완화요법은 ICS의 항염증 조절작용과 formoterol을 통한 빠른 기도수축의 해소를 통해 천식의 증상을 효과적으로 조절하고 심한 급성악화를 예방할 수 있다. 이러한 ICS와 formoterol 기반의 증상완화요법은 SABA에 비해 감기 증상 발생 후 2주 내에 천식악화의 발생위험을 약 69%까지 낮추는 결과를 보였다¹⁴. 천식 증상 악화 시 증상완화제를 빈번하게 사용하는 환자들의 자연스러운 행태를 고려할 때 항염증 증상완화요법은 분명히 천식의 질환 특성에 맞게 병인을 조절할 수 있는 효과적인 치료방법으로 보인다.

이러한 항염증 증상완화제의 효과는 이미 10여 년 전에 시행된 여러 연구를 통해서도 증명되었다¹⁵⁻²⁰. 중등도 이상의 천식환자에서 budesonide와 formoterol를 이용한 유지치료 및 항염증 증상완화요법은 더 높은 농도의 ICS, 혹은 같거나 높은 농도의 ICS/LABA의 유지 및 SABA 기반 증상완화치료와 비교하여 천식악화 발생을 유의하게 낮추었다.

이후에 중등도 이상의 천식뿐만 아니라 경증의 환자에서도 budesonide와 formoterol를 이용한 항염증 증상완화요법이 천식악화의 위험을 낮추는데 효과가 있을지에 대해 대규모의 연구들이 수행되었다²¹⁻²⁴. 경증 천식을 가진 청소년 및 성인 환자들을 대상으로 저용량 budesonide/formoterol의 필요에 따른 사용은 SABA 제제인 terbutaline 대비 연간 중증 천식 악화의 빈도를 64% 낮춘 것으로 나타나 우월성을 입증했으며, budesonide 유지요법(1일 2회) 대비 비열등성을 입증하면서도 흡입 스테로이드 노출량을 약 75~80% 감소시켰다.

이를 통해 모든 치료단계의 청소년 및 성인 천식환자들에서 ICS/formoterol의 항염증 증상완화요법이 기존의 SABA 증상완화치료에 비해 효과적인 치료전략으로 증명되면서 GINA의 최신 치료지침에서 ICS/formoterol 항염증 증상완화요법을 “preferred reliever”로 권장하기에 이르렀다.

3. 결론

항염증 증상완화요법의 등장으로 지난 수 십 년간의 천식 치료에 새로운 국면을 맞았다. 그러나 이러한 개념은 전혀 새로운 것이 아니고 기도염증이라는 천식병인의 중심을 조절하면서도 증상에 기반해서 흡입제를 사용

하는 정상적이고 자연스러운 인간의 행동에 따라 SABA 과다사용 위험에 대한 오래된 우려도 낮출 수 있는 현명한 치료전략으로 보인다. 또한 경증 천식의 치료에서 ICS/formoterol의 필요에 따른 사용이 질병조절제의 유지치료와 SABA의 필요시 사용에 비해 천식악화의 발생률에 큰 차이를 보이지 않으면서 전체적인 ICS 사용량을 줄일 수 있었던 것은 그 동안 질병치료제의 유지요법을 강조해 온 치료기조에서의 커다란 변화이다.

결국, 천식의 치료에 있어 항염증 증상완화요법은 “The right drugs, at the right time, in the right dose”라고 할 수 있으며, 이를 통해 만성적인 천식의 경과에서 효과적으로 천식의 염증을 조절하고 심한 악화를 예방할 수 있는 치료 방식으로 향후의 장기적인 치료결과가 더욱 기대된다.

References

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. 2020. [cited 2020 May 18]. Available from: www.ginasthma.org.
2. Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:18-24; quiz 25.
3. Schatz M, Zeiger RS, Vollmer WM, Mosen D, Apter AJ, Stibolt TB, et al. Validation of a beta-agonist long-term asthma control scale derived from computerized pharmacy data. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:995-1000.
4. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
5. Pearce N, Crane J, Burgess C, Beasley R, Jackson R. Fenoterol and asthma mortality. *Lancet* 1989;1:1196-7.
6. Nwaru BI, Ekström M, Hasvold P, Wiklund F, Telg G, Janson C. Overuse of short-acting β_2 -agonists in asthma is associated with increased risk of exacerbation and mortality: a nationwide cohort study of the global SABINA programme. *Eur Respir J* 2020;55:1901872.
7. Cockcroft DW, McParland CP, Britto SA, Swystun VA, Rutherford BC. Regular inhaled salbutamol and airway responsiveness to allergen. *Lancet* 1993;342:833-7.
8. Aldridge RE, Hancox RJ, Robin Taylor D, Cowan JO, Winn MC, Frampton CM, et al. Effects of terbutaline and budesonide on sputum cells and bronchial hyperresponsiveness in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1459-64.
9. Bloom CI, Nissen F, Douglas IJ, Smeeth L, Cullinan P, Quint JK. Exacerbation risk and characterisation of the UK's asthma population from infants to old age. *Thorax* 2018;73:313-20.
10. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
11. Bateman ED, Busse W, Pedersen SE, Bousquet J, Huang S, Zhou X, et al. Global Initiative for Asthma 2016-derived asthma control with fluticasone propionate and salmeterol: A Gaining Optimal Asthma Control (GOAL) study reanalysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:57-63.e2.
12. Patel M, Pilcher J, Hancox RJ, Sheahan D, Pritchard A, Braithwaite I, et al. The use of β_2 -agonist therapy before hospital attendance for severe asthma exacerbations: a post-hoc analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:14099.
13. van der Valk RJ, Baraldi E, Stern G, Frey U, de Jongste JC. Daily exhaled nitric oxide measurements and asthma exacerbations in children. *Allergy* 2012;67:265-71.
14. Reddel HK, Jenkins C, Quirce S, Sears MR, Bateman ED, O'Byrne PM, et al. Effect of different asthma treatments on risk of cold-related exacerbations. *Eur Respir J* 2011;38:584-93.
15. Scicchitano R, Aalbers R, Ukena D, Manjra A, Fouquet L, Centanni S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1403-18.
16. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, et al. Budesonide/formoterol in a single

- inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
17. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
 18. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Lalloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
 19. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
 20. Bousquet J, Boulet LP, Peters MJ, Magnussen H, Quiralte J, Martinez-Aguilar NE, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. *Respir Med* 2007;101:2437-46.
 21. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
 22. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
 23. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.
 24. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, Reddel HK, Hancox RJ, Harwood M, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28.